

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial. Keadaan psikis sangat mempengaruhi nyeri, misalnya emosi dapat menimbulkan sakit kepala. Ambang toleransi nyeri tiap orang berbeda-beda. Rasa nyeri merupakan suatu gejala yang berfungsi melindungi tubuh, dianggap sebagai isyarat bahaya tentang adanya gangguan di jaringan, seperti peradangan, infeksi jasad renik, atau kejang otot. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis juga dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan (Tjay *et al.*, 2007). Nyeri yang terjadi dapat diatasi dengan menggunakan obat anti-inflamasi non steroid (OAINS). Obat anti-inflamasi non steroid tersedia dalam bentuk bebas di berbagai negara, obat ini digunakan lebih dari 30 juta orang setiap harinya. Di Amerika Serikat penggunaan OAINS setiap tahunnya lebih dari 111 juta resep. Di Indonesia penggunaan OAINS tergolong tinggi, terutama di kalangan usia lanjut akibat penyakit yang muncul di usia tua seperti artritis atau rematik (Laine, 2001). Meskipun semua OAINS tidak disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk semua penyakit reumatik, semua OAINS mungkin selektif dalam artritis reumatoid, spondiloartropati seronegatif (misalnya, artritis psoriatik dan artritis yang terkait dengan penyakit usus inflamatorik), osteoarthritis, sindrom muskuloskeletal terinflamatorik (misalnya, terkilir dan teregang, nyeri pungung bawah) dan gout (kecuali tolmetin, yang tampaknya tidak efektif mengobati gout) (Katzung, 2010). Efek samping dari penggunaan OAINS adalah mengakibatkan perubahan fungsi ginjal, efek terhadap tekanan darah,

gangguan hati, gangguan gastrointestinal dan gangguan kardiovaskuler. Organ yang sering terpengaruh oleh efek toksik OAINS adalah hati, ginjal dan lambung (Ahmad, 2016). Obat yang termasuk dalam jenis OAINS adalah aspirin, apazone, celecoxib, diklofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamate, meloxicam, nabumetone, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac, tolmetin dan valdecoxib (Katzung, 2010). Dari berbagai jenis OAINS yang ada, yang akan dipelajari lebih lanjut adalah aspirin atau asam asetilsalisilat dan turunan salisilat.

Asam Asetilsalisilat (AAS) merupakan turunan dari senyawa asam salisilat. Asam salisilat ditemukan pertama kali oleh seorang pendeta bernama Edward Stone, dari hasil ekstraksi pohon willow (Stone, 1763). Pada tahun 1897 Felix Hoffman yang bekerja di perusahaan Bayer Jerman, mengubah bentuk asetat dari asam salisilat, menjadi senyawa obat yang diberi nama “Aspirin” atau “Asam asetilsalisilat” (Dreser, 1899).

Asam Asetilsalisilat digunakan sebagai obat untuk menghilangkan nyeri, demam dan rematik (Nku *et al.*, 2014). Efek samping dari AAS terhadap organ lambung yaitu iritasi lambung, perdarahan, serta tukak pada organ lambung (Kimberly *et al.*, 1977). Pada tahun 1971, Vane menjelaskan mekanisme kerja dari AAS dengan cara menghambat aktivitas enzim cyclooxygenase dan berperan sebagai sintesis atau pembentukan prostaglandin (Vane, 1971). Vane membuktikan bahwa AAS dan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) menghambat aktivitas enzim cyclooxygenase yang dapat mengurangi peradangan dan rasa nyeri lainnya (Vane *et al.*, 2003). Asam asetilsalisilat bekerja menghambat aktivitas dua jenis COX yaitu COX-1 dan COX-2 (Michael *et al.*, 1998). Cyclooxygenase-1 berfungsi sebagai pembentukan prostaglandin yang dapat memberikan efek perlindungan terhadap mukosa lambung, namun

COX-1 juga memiliki efek samping toksisitas pada gastrointestinal dan ginjal. Cyclooxygenase-2 berfungsi sebagai produksi prostaglandin, di mana pada saat terjadinya inflamasi maka prostaglandin ini akan dihasilkan sebagai mediator inflamasi (Jaime *et al.*,1996). Ekspresi COX-1 tanpa adanya induksi, sedangkan pada COX-2 diekspresikan dengan adanya induksi seperti rangsangan inflamasi, hormon dan faktor pertumbuhan (Ricciotti *et al.*, 2011). Ekspresi COX-1 pada sel normal organ saluran pencernaan salah satunya yang paling dominan terjadi pada lambung yaitu jika COX-1 dihambat maka akan terjadi iritasi pada lambung dan fungsi ginjal (Khan *et al.*,1998). Pada penghambatan COX-2 berfungsi sebagai antipiretik dan analgesik (Vane *et al.*,2003).

Asam Asetilsalisilat dengan dosis minimal 500mg/70kgBB digunakan sebagai obat analgesik-antipiretik (Kanani *et al.*, 2015), sedangkan efek samping yang ditimbulkan dari AAS adalah terjadinya induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai dengan adanya anemia sekunder dikarenakan terjadi perdarahan pada saluran pencernaan (Kimberly *et al.*, 1977). Karenanya dilakukan modifikasi struktur yang menghasilkan senyawa turunan asam salisilat yaitu 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat, yang dibuktikan aktif dan dapat mengurangi efek samping yang tidak diinginkan(Martak *et al.*,2009).

Pada pengujian aktivitas analgesik asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap mencit, didapatkan hasil harga ED₅₀ sebesar 11,31 mg/kgBB, sedangkan harga ED₅₀ asam asetilsalisilat sebesar 20,83 mg/kgBB (Raniya,2009). Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dan asam asetilsalisilat memiliki nilai LD₅₀ sebesar 2000mg/kgBB pada mencit, sehingga senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat tidak lebih toksik dibandingkan dengan asam asetilsalisilat (Tamayanti *et al.*,2016).

Neonbasu(2010) melakukan penelitian terhadap mencit jantan dengan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat pada organ lambung, ginjal dan hepar. Hasil pada organ hepar, lambung dan ginjal menunjukkan toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat.

Samad(2012) melakukan penelitian terhadap tikus wistar jantan dengan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, hasil pada organ lambung dan organ hepar, menunjukkan terjadinya toksisitas paling tinggi terhadap organ hepar dengan dosis 27 mg/ 200 gBB, sedangkan pada hasil pengujian organ lambung secara makroskopis menunjukkan kerusakan dengan ditandai terlihatnya bintik-bintik pada mukosa lambung yang muncul. Dari hasil pengujian yang dilakukan oleh Samad(2012) pada hasil jumlah nekrosis di organ hepar dan lambung dapat disimpulkan bahwa pemberian senyawa 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memberikan pengaruh toksisitas yang rendah pada organ hepar, lambung dan ginjal pada tikus wistar jantan.

Setiawati(2015)melakukan penelitian uji toksisitas subkronis dengan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat terhadap tikus wistar jantan dengan parameter uji aktivitas dan indeks organ. Hasil yang didapat dengan parameter uji aktivitas menunjukkan bahwa senyawa 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat pada tikus wistar jantan menimbulkan perubahan aktivitas berupa penurunan aktivitas motorik dan refleks pada hasil pengamatan uji aktivitas. Penelitian yang dilakukan oleh Laras(2018) pada pengujian senyawa 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat terhadap toksisitas subkronik pada tikus wistar betina, hasil yang didapat tidak memberikan pengaruh terhadap aktivitas tikus wistar betina bila dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat, sedangkan pada pengujian indeks organ ginjal hasil yang didapat dari senyawa asam 2-(4-

(klorometil)benzoioksi)benzoat memberikan pengaruh yang tidak toksik dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat. Untuk melengkapi data toksisitas, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan hewan coba tikus wistar betina untuk mengetahui pengaruh efek senyawa yang diberikan, karna tikus wistar betina lebih rentan dibandingkan tikus jantan.

Diharapkan melalui penelitian ini dapat mengetahui efek samping dari penggunaan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dalam jangka waktu yang lama dengan memperoleh data toksisitas subkronis berupa jumlah rata-rata sel yang mengalami nekrosis pada organ lambung, ginjal dan hepar sebagai tahap lanjut dalam upaya mengembangkan obat analgesik baru, efek samping yang minimal dan efek terapi yang lebih baik serta tidak toksik bila dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat. Pengamatan menggunakan organ ginjal, hepar dan lambung dikarenakan organ-organ tersebut memiliki peran penting dalam tubuh sehingga perlu diteliti seberapa parah kerusakan yang diakibatkan oleh senyawa 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9 mg/gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB selama 28 hari secara peroral dapat menimbulkan efek toksik terhadap makroskopik dan histopatologi organ lambung tikus wistar betina dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat?
2. Apakah pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB selama 28 hari secara peroral dapat menimbulkan efek toksik terhadap histopatologi organ ginjal

tikus wistar betina dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat?

3. Apakah pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB selama 28 hari secara peroral dapat menimbulkan efek toksik terhadap histopatologi organ hepar tikus wistar betina dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB terhadap makroskopik dan histopatologi organ lambung tikus wistar betina dibanding senyawa asam asetilsalisilat.
2. Mengetahui efek pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9mg/200 gBB, 18 mg / 200 gBB dan 27 mg/200 gBB terhadap histopatologi organ ginjal tikus wistar betina dibanding senyawa asam asetilsalisilat.
3. Mengetahui efek pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9mg/200 gBB, 18 mg/ 200 gBB dan 27 mg/200 gBB terhadap histopatologi organ hepar tikus wistar betina dibanding senyawa asam asetilsalisilat.
4. Melihat apakah efek dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat lebih baik dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

3.4 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memberikan efek toksik lebih rendah terhadap makroskopis dan histopatologi organ lambung tikus wistar betina dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.
2. Pemberian senyawa 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memberikan efek toksik lebih rendah terhadap histopatologi organ ginjal tikus wistar betina dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.
3. Pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memberikan efek toksik lebih rendah terhadap histopatologi organ hepar tikus wistar betina dibandingkan asam asetilsalisilat.

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini yaitu:

1. Memberikan informasi mengenai asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat terhadap organ ginjal, hepar dan lambung pada tikus wistar betina
2. Menjadi referensi ilmiah untuk penelitian aktivitas farmakologis dan toksisitas lebih lanjut.